

51

Int. Cl.:

C 07 d, 57/02

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 10/10

10

11

Offenlegungsschrift 2123 328

21

Aktenzeichen: P 21 23 328.3

22

Anmeldetag: 11. Mai 1971

23

Offenlegungstag: 2. Dezember 1971

Ausstellungspriorität: —

20

Unionspriorität

22

Datum:

13. Mai 1970

13. Mai 1970

23

Land:

Schweiz

31

Aktenzeichen:

7086-70

7089-70

24

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung neuer heterocyclischer Verbindungen

31

Zusatz zu:

—

32

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Sandoz AG, Basel (Schweiz)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Schalk, W., Dr.; Wirth, P., Dipl.-Ing.;
Dannenberg, G. E. M., Dipl.-Ing.; Schmied-Kowarzik, V., Dr.;
Weinhold, P., Dr.; Gudel, D., Dr.; Patentanwälte, 6000 Frankfurt

72

Als Erfinder benannt.

Ott, Hans, Dr., Pfeffingen; Süess, Rudolf, Dr., Bettingen (Schweiz)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 2123328

© 11.71 109849/1981

11/100

2123328

Patentanwälte
Dr. W. Schalk, Dipl.-Ing. P. Wirth
Dipl.-Ing. G. Dannenberg
Dr. V. Schmied-Kowarzik
Dr. P. Weinhold, Dr. D. Gudel
8 Frankfurt/M., Gr. Eschenheimer Str. 39

SANDOZ AG.
Basel

Case 100-3296

Verfahren zur Herstellung neuer heterocyclischer Verbindungen.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I (siehe Formelblatt), worin R_1 für Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppe, Fluor, Brom, Chlor, die Nitro- oder Trifluormethylgruppe, die Aminogruppe oder eine acylierte Aminogruppe steht, R_2 Wasserstoff, Chlor, eine niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe bedeutet, und beide R_3 je für Wasserstoff oder die Methoxygruppe stehen oder beide R_3 zusammen die Methylendioxygruppe bedeuten, und ihrer Säureadditionssalze, sowie die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze.

Die neuen Verbindungen der Formel I weisen das Benzo[c][1,6]naphthyridin-Gerüst auf, dessen Numerierung aus der Formel I ersichtlich ist. Die Erfindung umfasst die Verbindungen der Formel I, die in den Stellungen 4a, 10b-cis-substituiert sind.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den neuen Verbindungen der Formel I, indem man Verbindungen der Formel II, worin R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen und R_1^I für Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppe, Fluor, Chlor, Brom, die

109849/1981

BAD ORIGINAL

Nitro- oder die Trifluormethylgruppe steht, und die in den Stellungen 3,4 cis-substituiert sind, durch Behandeln mit einem sauren, wasserabspaltenden Kondensationsmittel zu Verbindungen der Formel Ia, worin R_1^I , R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, umgesetzt, allfällige Verbindungen der Formel Ib, worin R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, gewünschtenfalls zu Verbindungen der Formel Ic, worin R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, reduziert und diese gewünschtenfalls zur Herstellung von Verbindungen der Formel Id, worin R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen und R_5 für eine niedere Alkylgruppe steht, acyliert, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls als freie Basen oder als deren Säureadditionssalze isoliert.

Soweit die Substituenten R_1 und R_2 niedere Alkylgruppen enthalten, bestehen diese vorzugsweise aus 1 - 3 Kohlenstoffatomen. In den Verbindungen der Formel Id enthält der Substituent R_5 vorzugsweise 1 - 3 Kohlenstoffatome.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann beispielsweise folgendermassen durchgeführt werden:

Zur Cyclisierung erhitzt man die Amide der Formel II mit einem Ueberschuss an Phosphoroxychlorid während einiger Zeit, z.B. während 1 bis 10 Stunden auf Temperaturen zwischen 60° und Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Nach einer Variante des Verfahrens erfolgt der Ringschluss mit Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentoxid in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff wie Chloroform oder in einem cyclischen Kohlenwasserstoff wie Benzol, Toluol, Xylol oder Tetralin bei erhöhter Temperatur vorzugsweise bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches.

109849/1981

BAD ORIGINAL

An Stelle von Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentoxid kommen als Kondensationsmittel auch andere, für die verfahrensgemäße Cyclisierung nach Bischler-Napieralski geeignete Reagenzien in Frage, insbesondere Polyphosphorsäure oder Phosphor-pentachlorid. Die Ringschluss-Reaktion, welche nach der bekannten Methode von Bischler und Napieralski erfolgt, verändert die sterische Anordnung der Substituenten am Piperidinring nicht, sodass die Stereochemie in den Stellungen 4a und 10b (Ringverknüpfung) der entstehenden 1,2,3,4,4a,10b-Hexahydrobenzo[c][1,6]naphthyridin-derivate der Formel I mit derjenigen der Ausgangsprodukte übereinstimmt.

Die Reduktion der Nitrogruppe in den Verbindungen der Formel Ib zur Aminogruppe kann z.B. mit Eisenspänen unter Zusatz von Säure, wie verdünnte Salzsäure, gegebenenfalls in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, z.B. in einem niederen Alkohol wie Äthanol, und bei erhöhter Temperatur, z.B. bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt werden.

Zur Acylierung der Aminogruppe bei der Herstellung von Verbindungen der Formel Id behandelt man die entsprechenden Amino-derivate der Formel Ic mit Acylierungsmitteln, z.B. mit Carbon-säurechloriden oder -anhydriden, gegebenenfalls in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel und bei erhöhter Temperatur.

Die Verbindungen der Formel I können nach an sich bekannten Methoden gereinigt und isoliert werden. Aus den freien Basen lassen sich in bekannter Weise Säureadditionssalze herstellen und umgekehrt.

Die Verbindungen der Formel II können beispielsweise durch Umsetzung von Verbindungen der Formel III, worin beide R_3 obige Bedeutung besitzen, und die in den Stellungen 3,4 cis-substituiert sind, mit Verbindungen der Formel IV, worin R_1^I und R_2 obige Bedeutung besitzen und X für Chlor oder Brom, vorzugsweise für Chlor, steht, erhalten werden. Diese Umsetzung kann in wässriger Lösung in Gegenwart eines Alkalimetallhydroxids (Schotten-Baumann-Verfahren) oder in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel, z.B. einem cyclischen Aether wie Dioxan in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Pyridin oder Triäthylamin erfolgen.

Die Amide der Formel II weisen - wie die Piperidylamine der Formel III - in den Stellungen 3 und 4 des Piperidinringes cis-ständige Substituenten auf.

Die Verbindungen der Formel III können beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

Man führt Phenyllessigsäuren der Formel V, worin beide R_3 obige Bedeutung besitzen, in ihre niederen Alkylester über, z.B. mittels eines Ueberschusses der entsprechenden niederen Alkanole in Gegenwart einer Säure, z.B. Chlorwasserstoff. Die entstandenen Ester setzt man in Gegenwart eines stark basischen Kondensationsmittels, wie Natriumäthylat in Toluol, mit niederen Dialkylestern der Oxalsäure um. Die erhaltenen Verbindungen der Formel VI, worin R_3 obige Bedeutung besitzt und R_6 und R_6' je niederes Alkyl bedeuten, behandelt man mit Formaldehyd, z.B. mit wässriger Formalinlösung, in Gegenwart von Alkali wie Kaliumkarbonat, und destilliert die Reaktionsprodukte, wobei man Phenylacrylsäureester der Formel VII, worin R_3 und R_6 obige Bedeutung besitzen, erhält.

109849/1981

BAD ORIGINAL

2123328

Die Phenylacrylsäureester der Formel VII kondensiert man mit Methylamin und setzt die Kondensationsprodukte mit Verbindungen der Formel VIII, worin Y Chlor oder Brom und R_7 niederes Alkyl bedeuten, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels um; dabei erhält man Verbindungen der Formel IX, worin R_3 , R_6 und

R_7 obige Bedeutung besitzen. Zu diesen Verbindungen der Formel IX gelangt man indessen auch durch Umsetzung der Phenylacrylsäureester der Formel VII mit Aminosäureestern der Formel X, worin R_7 obige Bedeutung besitzt.

Die Verbindungen der Formel IX cyclisiert man durch Erhitzen mit einem stark basischen Kondensationsmittel, z.B. Natriumhydrid in Toluol; die entstandenen Produkte werden durch Hydrolyse und Decarboxylierung in die entsprechenden Piperidone der Formel XI, worin beide R_3 obige Bedeutung haben, übergeführt, z.B. durch Erhitzen in wässriger Mineralsäure wie 3-6 N Salzsäure.

Die Piperidone der Formel XI setzt man mit Hydroxylaminhydrochlorid um und reduziert die entstandenen Oxime zu den entsprechenden Piperidylaminen, z.B. durch Hydrierung über einem Metallkatalysator, wie Raney-Nickel, durch Umsetzung mit komplexen Alkalimetallhydriden, wie Lithiumaluminiumhydrid oder mit metallischem Natrium in einem niederen Alkanol. Nach einer Verfahrensvariante hydriert man die Piperidone der Formel XI katalytisch in Gegenwart von Ammoniak, z.B. in äthanolischer Ammoniaklösung in Gegenwart von Raney-Nickel bei erhöhter Temperatur unter Druck, wobei die intermediär entstehenden Imine in situ zu den entsprechenden Piperidylaminen reduziert werden. Bei den soeben erwähnten Reduktionen entstehen gewöhnlich Gemische der cis- und trans-Racemate, deren

109349/1981

BAD ORIGINAL

prozentuale Zusammensetzung je nach den Reduktionsbedingungen variieren kann. Die cis-Piperidylamine der Formel III werden aus diesen Gemischen als Racemate nach bekannten Methoden abgetrennt, z.B. durch fraktionierte Kristallisation ihrer Säureadditionssalze, durch Adsorptionschromatographie usw.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze besitzen bei geringer Toxizität interessante pharmakodynamische Eigenschaften und können daher als Heilmittel verwendet werden.

Sie zeichnen sich insbesondere in der pharmakologischen Prüfung durch eine starke Hemmung der durch Adenosindiphosphat in vitro in plättchenreichem Kaninchenplasma ausgelösten Blutplättchen-Aggregation aus (turbidimetrische Methode nach Born). Eine deutliche Hemmwirkung wird schon bei Konzentrationen von ca. 2 bis 10 $\mu\text{g/ml}$ beobachtet; eine fast vollständige Hemmung (80-100%) besteht bei einer Konzentration von ca. 50 $\mu\text{g/ml}$. Die zu verwendenden Dosen variieren naturgemäss je nach der Art der Administration und des zu behandelnden Zustandes. Im allgemeinen werden jedoch bei Testtieren befriedigende Resultate mit einer Dosis von 0,1 bis 4,0 mg/kg Körpergewicht erhalten; diese Dosis kann nötigenfalls in 2 bis 3 Anteilen oder auch als Retardform verabreicht werden. Für grössere Säugetiere liegt die Tagesdosis bei etwa 10 bis 400 mg. Für orale Applikationen enthalten die Teildosen etwa 3 bis 200 mg der Verbindungen der Formel I neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen.

109849/1981

BAD ORIGINAL

Als Heilmittel können die Verbindungen der Formel I bzw. ihre wasserlöslichen, physiologisch verträglichen Säureadditionssalze allein oder in entsprechender Arzneiform gemeinsam mit pharmakologisch indifferenten Hilfsstoffen verabreicht werden.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren herstellbar.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

Beispiel 1 : cis-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-8,9-dimethoxy-2-methyl-6-phenyl-benzo[c][1,6]naphthyridin

18 g cis-4-Benzoylamino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methyl-piperidin werden in 100 ml Phosphoroxychlorid 1 1/2 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschliessend wird im Vakuum zur Trockne verdampft und der verbleibende ölige Rückstand zwischen Methylenchlorid und 2 N Natronlauge verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation aus Essigsäureäthylester wird die Titelverbindung in nahezu farblosen Kristallen vom Smp. 126-127° erhalten.

Das als Ausgangsprodukt benötigte cis-4-Benzoylamino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin kann folgendermassen erhalten werden:

15 g cis-4-Amino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin werden in 30 ml Dioxan und 33 ml 2 N Natronlauge gelöst und dazu bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 9 ml Benzoylchlorid in 30 ml Dioxan innerhalb 20 Minuten zugetropft. Der entstandene weisse Kristallbrei wird mit 2 N Natronlauge stark alkalisch gemacht, mit Wasser verdünnt und abfiltriert. Durch Umkristallisieren aus Essigsäureäthylester wird die Verbindung in weissen feinen Kristallen vom Smp. 134-135° erhalten.

Beispiel 2: cis-6-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-8,9-dimethoxy-2-methyl-benzo[c][1,6]naphthyridin

Cis-4-(3,4-Dichlorbenzoylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin (Smp. 134 - 135°, erhalten analog Beispiel 1) wird

109849/1981

BAD ORIGINAL

2123328

nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren cyclisiert. Smp. der Titelverbindung 183 - 184° (aus Essigester).

Beispiel 3: cis-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-8,9-dimethoxy-6-
(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl-benzo[c][1,6]
naphthyridin

cis-4-(3,4-Dimethoxybenzoylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin wird nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren cyclisiert. Smp. der Titelverbindung 199 - 201° (aus Essigester).

Das als Ausgangsprodukt verwendete cis-4-(3,4-Dimethoxybenzoylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin wird folgendermassen erhalten:

9,7 g cis-4-Amino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin-dihydrochlorid werden mit 8,3 g 3,4-Dimethoxybenzoylchlorid in 50 ml trockenem Pyridin während 20 Stunden bei Raumtemperatur stengelassen. Anschliessend versetzt man das Reaktionsgemisch mit 20 ml Wasser unter Kühlen und lässt weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen. Dann verdünnt man mit 400 ml Wasser und 50 ml 2 N Natronlauge, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

Beispiel 4: cis-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-8,9-dimethoxy-2-
methyl-6-(4-nitrophenyl)-benzo[c][1,6]naphthy-
ridin

cis-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-4-(4-nitrobenzoylamino)-piperidin wird nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren

109849/1981

cyclisiert. Smp. der Titelverbindung 194 - 195° (aus Essigester).

Das als Ausgangsprodukt benötigte cis-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-4-(4-nitrobenzoylamino)-piperidin kann folgendermassen hergestellt werden:

7,45 g cis-4-Amino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin und 5,55 g 4-Nitrobenzoylchlorid in 50 ml Pyridin werden 3 Stunden auf 60° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit konz. Natronlauge stark alkalisch gestellt und allmählich mit insgesamt 200 ml Wasser verdünnt, wobei die Titelverbindung kristallin ausfällt und abfiltriert werden kann. Sie schmilzt nach Kristallisation aus Essigsäureäthylester bei 167°.

Beispiel 5: cis-6-(4-Aminophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8,9-dimethoxy-2-methyl-benzo[c][1,6]naphthyridin

Zu einer heissen Lösung von 2,0 g cis-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-8,9-dimethoxy-2-methyl-6-(4-nitrophenyl)-benzo[c][1,6]naphthyridin in 40 ml Äthanol und 13 ml Wasser werden 2,7 g Eisenspäne gegeben. Innerhalb von 40 Minuten tropft man eine Mischung von 13 ml Äthanol, 3 ml Wasser und 0,7 ml 2 N Salzsäure in der Hitze dazu und kocht das Reaktionsgemisch noch 3 Stunden am Rückfluss. Nun wird 1 ml 2 N Natronlauge zugesetzt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst, die Lösung über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäureäthylester kristallisiert, man erhält gelbliche Prismen vom Smp. 168-170°.

109849/1981

BAD ORIGINAL

Beispiel 6: cis-6-(4-Acetaminophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8,9-dimethoxy-2-methyl-benzo[c][1,6]naphthyridin

1,0 g cis-6-(4-Anilino)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8,9-dimethoxy-2-methyl-benzo[c][1,6]naphthyridin (Herstellung siehe Beispiel 5) wird in einer Mischung von 2 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid 2 Stunden auf 60° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird dann im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Aceton kristallisiert. Smp. 173-175°.

Beispiel 7: cis-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-6-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-methyl-benzo[c][1,6]naphthyridin

cis-4-(3,5-Dimethoxybenzoylamino)-1-methyl-3-phenylpiperidin (Smp. 123 - 124°, erhalten analog Beispiel 12) wird nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren cyclisiert. Smp. der Titelverbindung 123 - 124° (aus Essigester).

Beispiel 8: cis-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-8,9-dimethoxy-2-methyl-6-(p-tolyl)-benzo[c][1,6]naphthyridin

7,35 g cis-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-4-(4-toluoylamino)-piperidin (Smp. 145 - 146°, erhalten analog Beispiel 1) und 35 ml Phosphoroxchlorid werden wie in Beispiel 1 beschrieben umgesetzt. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird in 200 ml Aceton gelöst. Nach Zusatz von 8,5 ml 5 N Äthanolischer Salzsäure fällt das Dihydrochlorid der im Titel genannten Verbindung aus. Smp. 257°.

Beispiel 9: cis-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-8,9-dimethoxy-6-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-benzo[c][1,6]naphthyridin

cis-4-(4-Methoxybenzoylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methyl-

piperidin (Smp. 223 - 226°, erhalten analog Beispiel 1) wird nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren cyclisiert. Smp. des Dihydrochlorids der Titelverbindung 250 - 252° (aus Aethanol).

Beispiel 10: cis-6-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-
8,9-dimethoxy-2-methyl-benzo[c][1,6]naphthyridin

cis-4-(4-Chlorbenzoylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin (Rohprodukt, erhalten analog Beispiel 1) wird nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren cyclisiert. Smp. des Dihydrochlorids der Titelverbindung 245° (aus Aethanol).

Beispiel 11: cis-6-(2-Chlorphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-
8,9-dimethoxy-2-methyl-benzo[c][1,6]naphthyridin

cis-4-(2-Chlorbenzoylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin (Rohprodukt, erhalten analog Beispiel 1) wird nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren cyclisiert. Smp. des Dihydrochlorids der Titelverbindung 223 - 226° (aus Aethanol).

Beispiel 12: cis-6-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-
8,9-dimethoxy-2-methylbenzo[c][1,6]naphthyridin

cis-4-(4-Fluorbenzoylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin wird nach dem im Beispiel 8 beschriebenen Verfahren cyclisiert. Smp. des Dihydrochlorids der Titelverbindung 250 - 255° (aus Aethanol).

Das als Ausgangsprodukt benötigte cis-4-(4-Fluorbenzoylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin wird folgendermassen hergestellt:

Eine Lösung von 6 g cis-4-Amino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin und 4,6 g 4-Fluorbenzoylchlorid in 50 ml Pyridin wird 3 Stunden auf 60° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum stark eingeengt, mit Wasser versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschliessend wird mit verdünnter Kaliumkarbonatlösung stark alkalisch gestellt und die wässrige Phase dreimal mit Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Essigsäureäthylester/Pentan (1:1) erhält man die reine Verbindung als gelbliche Prismen vom Smp. 130-132°.

Beispiel 13: cis-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-8,9-dimethoxy-2-methyl-6-(4-methylthiophenyl)-benzo[c][1,6]naphthyridin

cis-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methyl-4-(4-methylthio-benzoylamino)-piperidin (Smp. 144 - 146°, erhalten analog Beispiel 4) wird nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren cyclisiert. Smp. des Dihydrochlorids der Titelverbindung 227 - 230° (aus Aethanol/Aceton).

Beispiel 14: cis-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-8,9-dimethoxy-2-methyl-6-(4-nitrophenyl)benzo[c][1,6]naphthyridin

cis-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-4-(4-nitrobenzoylamino)-piperidin (Smp. 167°, vgl. Beispiel 4) wird nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren cyclisiert, Smp. des Dihydrochlorids der Titelverbindung 225 - 230° (aus Aethanol).

2123328

Beispiel 15: cis-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-2-methyl-6-phenyl-
benzo[c][1,6]naphthyridin

cis-4-Benzoylamino-1-methyl-3-phenylpiperidin (Smp. 154 - 155°, erhalten analog Beispiel 4) wird nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren cyclisiert. Smp. des Dihydrochlorids der Titelverbindung 243 - 244° (aus Aethanol).

Beispiel 16: cis-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-6-(4-methoxyphenyl)-
2-methylbenzo[c][1,6]naphthyridin

cis-4-(4-Methoxybenzoylamino)-1-methyl-3-phenylpiperidin (Smp. 165 - 166°, erhalten analog Beispiel 12) wird nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren cyclisiert. Smp. des Dihydrochlorids der Titelverbindung 269 - 270° (aus Aethanol).

Beispiel 17: cis-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-6-(3,4-dimethoxyphe-
nyl)-2-methylbenzo[c][1,6]naphthyridin

cis-4-(3,4-dimethoxybenzoylamino)-1-methyl-3-phenylpiperidin (Smp. 153 - 155°, erhalten analog Beispiel 12) wird nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren cyclisiert. Smp. des Dihydrochlorids der Titelverbindung 220 - 222° (aus Aethanol).

Beispiel 18: cis-6-(3-Trifluormethylphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-
Hexahydro-8,9-dimethoxy-2-methylbenzo[c][1,6]
naphthyridin

cis-4-(3-Trifluormethylbenzoylamino)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin (Smp. 122 - 124°, erhalten analog Beispiel 12) wird nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren cyclisiert. Smp. des Dihydrochlorids der Titelverbindung 215 - 217° (aus Aethanol).

109849/1981

Beispiel 19: cis-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-2-methyl-8,9-methylen-
dioxy-6-phenylbenzo[c][1,6]naphthyridin

7,0 g cis-4-Benzoylamino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1-methylpiperidin werden während 20 Stunden in 75 ml Phosphoroxychlorid auf 90° erhitzt. Anschliessend verdampft man zur Trockne, löst den Rückstand in 50 ml Eiswasser und fügt gesättigte Kaliumkarbonatlösung bis zur stark alkalischen Reaktion zu. Nun extrahiert man mit Chloroform, wäscht mit Wasser aus, trocknet über Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel. Den Rückstand nimmt man in 20 ml Aethanol auf, setzt absolut äthanolische Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion zu und fällt mit Aether aus. Der Niederschlag, das Dihydrochlorid der im Titel genannten Verbindung, wird aus Aethanol/Aether umkristallisiert. Gelbgefärbte Kristalle vom Smp. 248° (Zers.)

Das als Ausgangsprodukt benötigte cis-4-Benzoylamino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1-methylpiperidin kann folgendermassen hergestellt werden:

5,0 g cis-4-Amino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1-methylpiperidin werden in 50 ml Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 3,3 g Benzoylchlorid in 10 ml Chloroform bei 0° versetzt. Man lässt die Reaktionslösung 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen und schüttelt mit gesättigter Kaliumkarbonatlösung und dann mit Wasser aus. Die Chloroformschicht wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Dann kristallisiert man den Rückstand aus Aceton um. Smp. der Verbindung 175 - 177°.

Beispiel 20: cis-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-6-(3,4-dimethoxy-
phenyl)-2-methyl-8,9-methylenedioxybenzo[c][1,6]
naphthyridin

8,0 g rohes cis-4-(3,4-Dimethoxybenzoylamino)-3-(3,4-methylen-

109849/1981

2123328

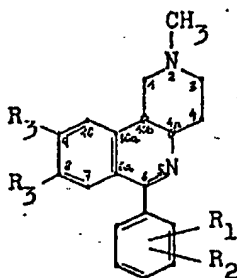
dioxyphenyl)-1-methylpiperidin (Rohprodukt, erhalten analog Beispiel 19) werden in 75 ml Phosphoroxychlorid während 18 Stunden auf 90° erhitzt. Anschliessend wird das Phosphoroxychlorid abdestilliert und der verbleibende Rückstand in Wasser aufgenommen. Nun wird mit überschüssiger gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den dunklen Rückstand löst man in Äthanol und versetzt mit überschüssiger Maleinsäure. Beim Abkühlen kristallisiert das gelbgefärbte bis-Hydrogenmaleinat der im Titel genannten Verbindung aus, das nach Umkristallisieren aus Methanol bei 193 - 194° schmilzt.

Beispiel 21: cis-8,9-Dimethoxy-2-methyl-6-(3,4-dimethylphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naphthyridin

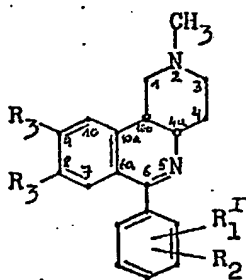
Man verfährt wie in Beispiel 1 beschrieben und erhält durch Cyclisierung von cis-3-(3,4-Dimethoxyphenyl-1-methyl-4-(3,4-dimethylbenzylamino)-piperidin das Bis-Hydrogenmaleinat der Titelverbindung vom Smp. 182 bis 184° (aus Äthanol).

109849/1981

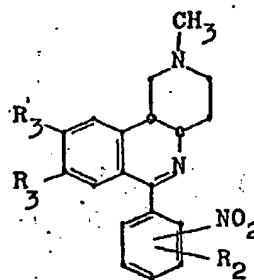
BAD ORIGINAL



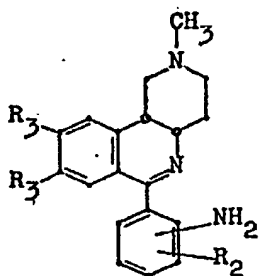
I



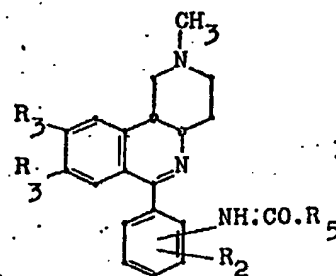
Ia



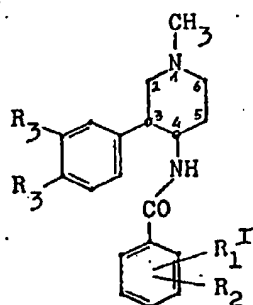
Ib



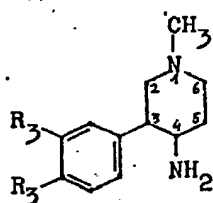
Ic



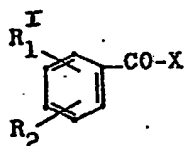
Id



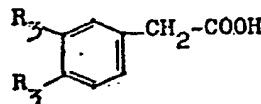
II



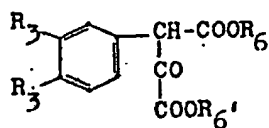
III



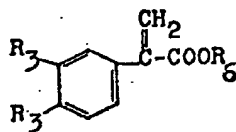
IV



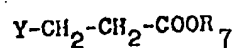
V



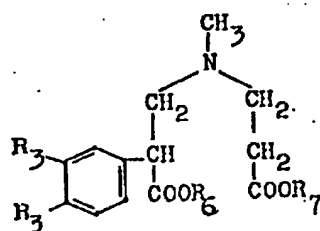
VI



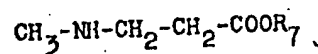
VII



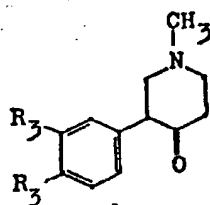
VIII



IX



X



XI

Patentanspruch:

- a.) Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I, worin R_1 für Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppe, Fluor, Brom, Chlor, die Nitro- oder Trifluormethylgruppe, die Aminogruppe oder eine acylierte Aminogruppe steht, R_2 Wasserstoff, Chlor, eine niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe bedeutet, und beide R_3 je für Wasserstoff oder die Methoxygruppe stehen oder beide R_3 zusammen die Methylendioxygruppe bedeuten, und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II, worin R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen und R_1^I für Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppe, Fluor, Chlor, Brom, die Nitro- oder die Trifluormethylgruppe steht, und die in den Stellungen 3,4-cis-substituiert sind, durch Behandeln mit einem sauren, wasserabspaltenden Kondensationsmittel zu Verbindungen der Formel Ia, worin R_1^I , R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, umsetzt, allfällige Verbindungen der Formel Ib, worin R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, gewünschtenfalls zu Verbindungen der Formel Ic, worin R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, reduziert und diese gewünschtenfalls zur Herstellung von Verbindungen der Formel Id, worin R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen und R_5 für eine niedere Alkylgruppe steht, acyliert, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls als freie Basen oder als deren Säureadditionssalze isoliert.

109849/1981

•BAD ORIGINAL

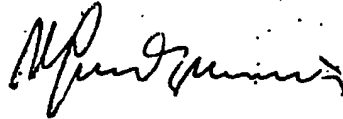
2123328

2. Verbindungen der Formel I, worin R_1 für Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkythiogruppe, Fluor, Brom, Chlor, die Nitro- oder Trifluormethylgruppe, die Aminogruppe oder eine acylierte Aminogruppe steht, R_2 Wasserstoff, Chlor, eine niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe bedeutet, und beide R_3 je für Wasserstoff oder die Methoxygruppe stehen oder beide R_3 zusammen die Methylendioxygruppe bedeuten, und ihre Säureadditionssalze.

3700/US/CZ

S A N D O Z AG.

Der Patentanwalt:



109849/1981

BAD ORIGINAL

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.